

# **Alma Mater Studiorum – Università di Bologna**

## **DOTTORATO DI RICERCA IN**

**SCIENZE MEDICO-CHIRURGICHE, GASTROENTEROLOGICHE  
E DEI TRAPIANTI**

Ciclo XXIV

**Settore Concorsuale di afferenza: 06/C1**

**Settore Scientifico disciplinare: MED/18 – MED/09**

### **TITOLO TESI**

“VALUTAZIONE DELL’EFFICACIA E DELLA SICUREZZA DELL’INFLIXIMAB  
E DELLA CICLOSPORINA ORALE MICROEMULSIONE (NEORAL) NEI  
PAZIENTI CON COLITE ULCEROSA SEVERA REFRATTARI AGLI  
STEROIDI PER VIA ENDOVENOSA. RISULTATI PRELIMINARI DI UNO  
STUDIO RANDOMIZZATO CONTROLLATO”

**Presentata da: Dott.ssa Daniela Scimeca**

**Coordinatore Dottorato**

**Prof. Andrea Stella**

**Coordinatore di Progetto**

**Prof. Massimo Campieri**

**Relatore**

**Prof. Massimo Campieri**

**Esame finale anno 2012**

## INTRODUZIONE

La Colite Ulcerosa (CU) è una malattia infiammatoria ad etiologia ancora ignota caratterizzata da una flogosi idiopatica a carico del colon e del retto. L'ipotesi oggi più accreditata è che la flogosi intestinale che si automantiene nel tempo insorga in soggetti geneticamente predisposti, innescata da uno o più fattori ambientali probabilmente presenti nel tubo digerente (antigeni batterici della flora intestinale o antigeni di origine alimentare) [1].

La scelta della terapia dipende principalmente da due fattori, l'estensione e la gravità dei sintomi, e comprende l'acido 5 aminosalicilico (5-ASA), gli steroidi, gli immunosoppressori ed i farmaci biologici.

Durante il corso della malattia circa il 15-20% dei pazienti andrà incontro ad un attacco severo di CU richiedente ospedalizzazione [2].

Ancora oggi per valutare la severità di malattia si utilizza la classificazione di Truelove e Witts [3] secondo la quale esistono, sulla base del grado di severità, tre tipi di presentazione clinica della CU (Tabella 1).

**Tabella 1. Indice di Truelove e Witts [3].**

<b>MALATTIA SEVERA</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\geq 6</math> scariche/die con sangue o segni di compromissione sistemica (almeno 1 dei seguenti):<ul style="list-style-type: none"><li>- Temperatura corporea <math>&gt;37.5^{\circ}\text{C}</math></li><li>- Frequenza cardiaca <math>&gt;90</math> bpm</li><li>- Emoglobina <math>&lt;10</math> g/dl</li><li>- VES <math>&gt;30</math> mm</li></ul></li></ul>
<b>MALATTIA MODERATA</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>&gt; 4</math> scariche/die con o senza sangue con segni di compromissione sistemica; VES <math>\leq 30</math> mm</li></ul>
<b>MALATTIA LIEVE</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>&lt; 4</math> scariche/die con incostante presenza di sangue, senza segni di compromissione sistemica</li></ul>

Sulla base di questa classificazione, la CU viene definita severa quando sono presenti più di 6 evacuazioni sanguinolente al dì, associate ad almeno uno dei segni di coinvolgimento sistemico quali la febbre, la tachicardia, l'incremento della VES e ridotti valori di emoglobina.

Sandborn ha successivamente modificato questa classificazione introducendo anche il pattern di tipo fulminante, indicando come la stratificazione di severità della presentazione clinica sia utile sia per la prognosi che per l'approccio terapeutico della malattia [4].

**Tabella 2. Criteri di Truelove and Witts per la valutazione della severità della CU, modificati da Sandborn [4]**

Variabili	Lieve	Severa	Fulminante
Evacuazioni, N°/die	<4	$\geq 6$	$\geq 10$
Sangue nelle feci	Intermittente	Frequente	Continua
Temperatura, °C	Normale	>37.5	>37.5
Frequenza cardiaca, battiti/min	Normale	>90	>90
Emoglobina	Normale	<75% del valore normale	Necessità di emotrasfusioni
VES, mm/hr	$\leq 30$	>30	>30
Caratteristiche del colon alla RX diretta	Normale	Aria, edema di parete, <i>thumb-printing</i>	Dilatazione del colon (diametro >5.0 cm)
Segni clinici	Minima dolorabilità	Dolorabilità addominale	Distensione addominale, dolorabilità

La CU severa è infatti una grave condizione clinica, potenzialmente letale e ad alto rischio di chirurgia [5, 6], in cui bisogna considerare l'ospedalizzazione e dove è necessario instaurare un trattamento medico intensivo [7, 8].

In particolare Ho e coll. [6] hanno creato uno score prognostico con le seguenti variabili: frequenza delle evacuazioni, dilatazione del colon e livelli di albuminemia, indicando un elevato rischio di chirurgia per i pazienti con uno score  $\geq 6$  (Tabella 3).

**Tabella 3. Score prognostico, secondo Ho e coll. [6].**

Variabili	Score
Numero medio di evacuazioni:	
• < 4	0
• 4-6	1
• 6-9	2
• > 9	3
Dilatazione del colon > 5,5 cm	4
Ipoalbuminemia < 30 g/l	4

Un altro indice utilizzato per valutare la severità della CU è il Mayo score (Tabella 4), che tiene conto oltre che della frequenza delle evacuazioni, della presenza di sangue e della valutazione clinica globale, anche dell'aspetto endoscopico della mucosa osservata alla retto-sigmoidoscopia (Mayo score endoscopico), con uno score globale variabile da 0 a 12 [9, 10].

**Tabella 4. Mayo score [9]**

Mayo Index	0	1	2	3
Numero di evacuazioni oltre la norma	Normale	1-2	3-4	>5
Sanguinamento rettale	Assente	Tracce	Evidente	Solo sangue
<b>Mucosa</b>	<b>Normale</b>	<b>Lieve eritema Pattern vascolare attenuato Lieve friabilità</b>	<b>Eritema marcato Pattern vascolare assente Friabilità Erosioni</b>	<b>Ulcerazioni Sanguinamento spontaneo</b>
Valutazione clinica globale	Normale	Lieve	Moderata	Severa

Il trattamento standard intensivo della CU severa, tradizionalmente basato su un regime di alte dosi di steroidi per via endovenosa (protocollo di Oxford) per 5-7 giorni [3, 11], ha modificato il decorso clinico in questo setting di pazienti riducendone il tasso di mortalità, tuttavia risulta efficace in circa il 60-70% dei pazienti [11]. Il fallimento della terapia con steroidi per via endovenosa, condizione definita di “steroido-refrattarietà”, ha rappresentato per anni una indicazione assoluta all’intervento chirurgico di colectomia.

Negli ultimi 20 anni, nei pazienti in condizioni cliniche accettabili è stato possibile prendere in considerazione un trattamento medico di “salvataggio” [3, 11, 12]. I due farmaci utilizzati con questo scopo sono la ciclosporina (CsA) e l’infliximab (IFX).

La CsA, un inibitore fungino della calcineurina, somministrata per via endovenosa alla dose di 4 mg/kg/die, è stata la prima terapia di “salvataggio” che si è dimostrata efficace nel raggiungere un miglioramento nel breve termine nei pazienti con CU steroido-refrattaria, sebbene il dosaggio di 2 mg/Kg/die sia risultato ugualmente efficace. Globalmente dal 60 all’85% dei pazienti rispondono alla CsA per via endovenosa ed evitano la colectomia nel breve termine. [13, 14, 15, 16]. Il tempo medio di risposta alla CsA per via endovenosa è di 4-5 giorni; nei pazienti che rispondono dovrebbe essere considerato il dosaggio di 5-8 mg/Kg per os, diviso in due dosi, con graduale sospensione degli steroidi ed inizio di terapia immunosoppressiva con azatioprina o 6-mercaptopurina. Dopo l’iniziale risposta alla CsA, circa il 50% dei pazienti evita la colectomia a tre anni [17]. La CsA è tuttavia gravata da una serie di complicanze: infezioni opportunistiche, tossicità neurologica, tremori e convulsioni, nefrotossicità, ipertensione, ipertricosi ed iperplasia gengivale. Poiché molti degli eventi avversi sono dose-dipendenti, la terapia dovrebbe essere iniziata alla dose di 2 mg/kg e successivi aggiustamenti della dose dovrebbero essere fatti sulla base della concentrazione ematica della CsA (150-250 ng/ml) [18].

Già nel 1998 è stata suggerita in uno studio osservazionale la maggiore efficacia e sicurezza della CsA in microemulsione somministrata per os rispetto a quella somministrata per via endovenosa [19]. Tale dato veniva successivamente confermato in uno studio, in cui la microemulsione di CsA

per via orale mostrava una maggiore efficacia sia a breve che a lungo termine rispetto a quella per via endovenosa [20]. Tuttavia nessuno studio controllato con CsA orale microemulsione nei pazienti con CU severa refrattaria agli steroidi è stato pubblicato.

Negli ultimi anni l'IFX, un anticorpo monoclonale di origine murina che lega il tumor necrosis factor alfa (TNF- $\alpha$ ), si è dimostrato un trattamento efficace nei pazienti con CU severa steroido-refrattaria, alla dose di 5 mg/kg per via endovenosa, determinando una riduzione significativa del tasso di colectomia rispetto al placebo [21, 22, 23, 24, 25, 26].

Tuttavia anch'esso è gravato da rischi legati alla sua immunogenicità (es. reazioni infusionali, talvolta molto gravi) ed al rischio di sviluppare infezioni opportunistiche e linfomi nel breve e nel lungo termine [27, 28].

Sebbene alcuni dati suggeriscano come l'IFX, almeno nel breve termine, sia in grado di evitare la colectomia nei pazienti trattati per una CU severa refrattaria agli steroidi [29, 30], altri studi evidenziano come negli ultimi 30 anni il tasso di colectomia nel lungo termine, per una CU severa resistente agli steroidi, si sia mantenuto pressoché costante, nonostante l'introduzione delle nuove terapie di "salvataggio" come l'IFX [31] o la CsA [32].

I pazienti refrattari alla terapia medica di seconda linea con IFX o CsA o che presentano complicanze quali perforazione, enterorragia massiva, megacolon tossico o neoplasia del colon sono candidati alla terapia chirurgica. Ad oggi l'intervento di scelta in questi casi è la proctocolectomia restaurativa (eseguita in 3 tempi) con il confezionamento di un neo-retto (denominato pouch ileale) con le ultime anse ileali, direttamente anastomizzato all'ano.

## SCOPO DELLO STUDIO

Lo studio si propone di confrontare l'efficacia dell'IFX per via endovenosa (5 mg/kg, regime di induzione con tre infusioni a 0, 2, 6 settimane) e della CsA microemulsione per os (5 mg/kg) nei pazienti con CU severa, refrattari al regime di terapia con steroidi endovena per 7 giorni, con i seguenti obiettivi:

Primario:

- valutazione della proporzione di pazienti in remissione clinica nei due gruppi di trattamento (IFX vs CsA) dopo un mese (riduzione dello score di Powell-Tuck  $\leq 3$ ) (Tabella 5).

Secondari:

- tasso di colectomia precoce (entro un mese dall'arruolamento) e tasso di colectomia globale (alla fine del *follow-up*) nei due gruppi;
- monitoraggio degli effetti indesiderati nei due gruppi di trattamento;
- valutazione dei costi dei due trattamenti.

**Tabella 5. Indice di Powell-Tuck [10]**

<b>N° di evacuazioni in 24 h</b>			
- <3	0	- 3-6	1
- >6	2		
<b>Consistenza delle feci</b>			
- Formate	0	- Semiformate	1
- Semiliquide	2	- Liquide	3
<b>Sangue nelle feci</b>			
- Assente	0	- Striature	1
- Frammiste	2	- Prevelente	3
<b>Muco-pus nelle feci</b>			
- Assente	0	- Tracce	1
- Molto	2		
<b>Tenesmo</b>			
- Assente	0	- Saltuario	1
- Frequente	2		
<b>Urgenza</b>			
- Assente	0	- Lieve	1
- Marcata	2	- Incontinenza	3
<b>Dolore addominale</b>			
- Assente	0	- Lieve	1
- Marcato	2	- Severo	3
<b>Febbre</b>			
- Assente	0	- 37-37.9	1
- >38	2		
<b>TOTALE</b>			
Remissione ≤3; Lieve: ≤10; Moderata: 11-14; Severa: ≥14			



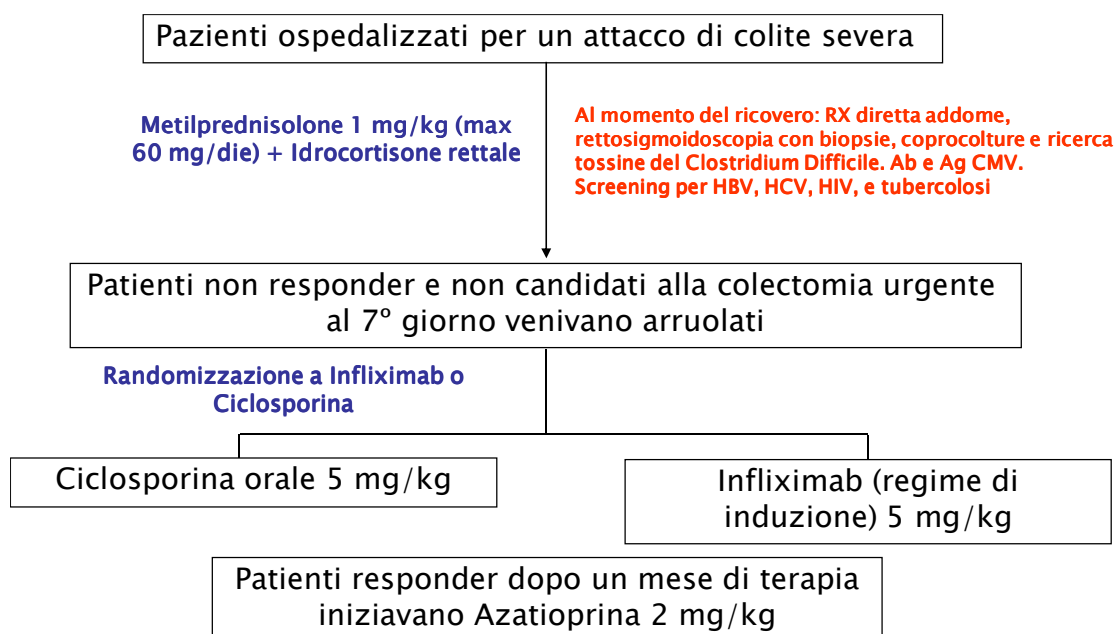
## MATERIALI E METODI

### *Caratteristiche dei pazienti e somministrazione dei farmaci*

Sono stati considerati eleggibili tutti i pazienti di età superiore ai 18 anni che, a partire da maggio 2006, sono stati consecutivamente osservati per una CU severa (definita secondo i criteri di Truelove e Witts) presso l'UO di Gastroenterologia dell'Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo (Figura 1).

Venivano esclusi: pazienti in gravidanza, pazienti con insufficienza renale cronica (creatininemia >2 mg/dl), pazienti con insufficienza cardiaca severa (frazione di eiezione <30%), e pazienti con precedenti neoplasie.

**Figura 1. Protocollo di studio.**



Al momento del ricovero venivano effettuati esami ematochimici di routine, compresi gli indici di flogosi (VES e PCR), screening per HBV, HCV, HIV, CMV e tubercolosi, RX diretta addome (per escludere un megacolon tossico), RX torace, esame colturale delle feci (compresa la ricerca di uova o parassiti e della tossina A del *Clostridium Difficile*), intradermoreazione di Mantoux, rettosigmoidoscopia con biopsie (anche per la ricerca di inclusioni virali da CMV) ed emogasanalisi.

Il paziente veniva informato del rischio di colectomia e veniva allertato il chirurgo.

Venivano raccolte le seguenti informazioni demografiche e cliniche di tutti i pazienti eleggibili: sesso, età, abitudine al fumo, durata di malattia, estensione di malattia, precedente uso di immunosoppressori e/o di steroidi prima dell'attacco severo, Powell-Tuck index. Venivano inoltre valutati, alla rettosigmoidoscopia, la presenza di ulcere profonde ed il Mayo score endoscopico e, agli esami di laboratorio, i valori di VES e PCR.

Tutti i pazienti eleggibili venivano trattati con steroidi (metilprednisolone 1 mg/kg, alla dose massima di 60 mg/die) somministrati per via endovenosa, in due somministrazioni giornaliere, secondo il regime di Oxford, associati a clismi di idrocortisone 100 mg/die. Dopo una settimana di trattamento intensivo, venivano considerati *responders* i pazienti che presentavano meno di 3 evacuazioni/die di feci senza sangue, senza segni di compromissione sistemica, oppure che presentavano ancora un numero di evacuazioni tra 3 e 6, con o senza sangue, ma al massimo un segno di compromissione sistemica; *non responders* erano invece i pazienti con oltre 6 scariche ed almeno un segno di compromissione sistemica oppure meno di 6 scariche ematiche/die, ma due o più segni di compromissione sistemica.

I pazienti che non rispondevano al regime intensivo di terapia e che non erano candidati ad intervento chirurgico d'urgenza, previa firma del consenso informato, venivano randomizzati (con un rapporto 1:1) a ricevere infusioni per via endovenosa di IFX alla dose di 5 mg/kg con un regime

di induzione (a tempo 0 e poi a 2 e 6 settimane dalla prima infusione) oppure somministrazioni quotidiane orali di CsA microemulsione (Neoral) alla dose di 5 mg/kg/die.

Al momento dell'arruolamento venivano ripetuti gli esami ematochimici completi (compresi VES e PCR) ed una RX diretta addome. I pazienti con positività per la ricerca di infezioni intestinali, con infezione virale da CMV e con sospetta o documentata infezione da bacillo di Koch venivano esclusi.

Il dosaggio della CsA veniva eventualmente modificato dallo sperimentatore principale sulla base della valutazione della ciclosporinemia eseguita a giorni alterni fino al raggiungimento della remissione ed in seguito ogni 15 giorni. Il trattamento con CsA veniva proseguito per 3 mesi.

Dall'inizio della terapia di "salvataggio" con CsA o IFX, il dosaggio degli steroidi veniva mantenuto a dosaggio pieno per i primi 7 giorni di terapia e successivamente scalato di 10 mg ogni 7 giorni.

Dopo 1 mese dall'inizio della *rescue therapy*, i pazienti che avevano risposto iniziavano una terapia con Azatioprina alla dose di 2 mg/kg/die.

Nei pazienti nei quali la CsA o l'IFX non risultavano efficaci veniva posta indicazione all'intervento chirurgico di proctocolectomia.

Tutti i pazienti arruolati che rispondevano alla terapia, dopo la dimissione venivano seguiti presso il nostro ambulatorio mensilmente per monitorare le loro condizioni cliniche (valutazione dell'indice di Powell-Tuck), le eventuali recidive e la necessità di colectomia o l'insorgenza di qualunque evento avverso.

### *Analisi statistica*

I dati di efficacia della CsA e dell'IFX ottenuti negli studi pubblicati mostrano risultati molto simili (tasso medio di risposta del 72% circa alla CsA vs 77% all'IFX). Considerando l'*end-point* primario, per dimostrare la differenza del 5% nel tasso di remissione clinica, con un errore alfa pari a 0.05 ed un *power* dell'80%, è stato calcolato un *sample size* di oltre 1192 pazienti. Considerando il *sample size* per l'*end-point* secondario, tasso di colectomia globale entro 1 anno, (43% dei pazienti trattati con CsA vs 30% dei pazienti trattati con IFX), con un errore alfa pari a 0.05 ed un *power* dell'80% si otteneva un *sample size* pari a 215 pazienti.

Le variabili categoriche venivano valutate in termini di frequenza e di percentuale, mentre le variabili continue in termini di media e deviazione standard.

L'analisi dei dati è stata eseguita con test parametrici ( $\chi^2$ , Fisher exact test, test di Student) e non parametrici (Wilcoxon, Mann-U-Whitney, Mantel Cox model) secondo necessità. L'analisi è stata effettuata utilizzando il programma SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA®).

Le caratteristiche demografiche e di malattia sono state correlate agli outcomes. Le differenze venivano considerate significative per valori di p-value <0.05.

Il tempo di colectomia è stato illustrato con una curva di Kaplan-Meier e le differenze tra i due gruppi sono state valutate con un log-rank test.

## RISULTATI

Sono stati randomizzati 30 pazienti (20 maschi, 10 femmine), 17 nel gruppo IFX e 13 nel gruppo CsA.

Le caratteristiche dei pazienti dei due gruppi sono riportate nella Tabella 6.

**Tabella 6: Caratteristiche basali della popolazione in studio.**

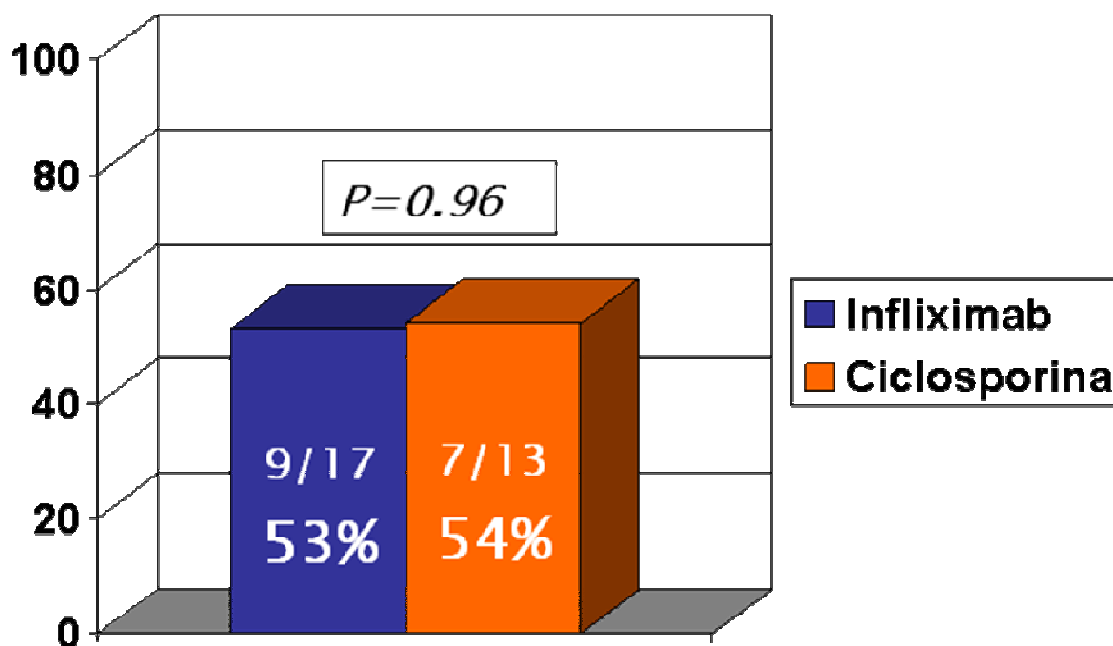
	<b>Gruppo IFX 17</b>	<b>Gruppo CsA 13</b>	<b>p-value</b>
<b>Sesso</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Maschi</li><li>• Femmine</li></ul>	11 (65%) 6 (35%)	9 (69%) 4 (31%)	ns
<b>Età media <math>\pm</math> sd (range, anni)</b>	39 $\pm$ 12 (19-61)	39 $\pm$ 15 (20-68)	ns
<b>Abitudine al fumo</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fumatore</li><li>• Non fumatore</li></ul>	6 (35%) 11 (65%)	3 (23%) 10 (77%)	ns
<b>Durata media di malattia <math>\pm</math> sd (range, mesi)</b>	62 $\pm$ 54 (12-204)	73 $\pm$ 76 (12-228)	ns
<b>Estensione di malattia</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Colite sinistra</li><li>• Pancolite</li></ul>	4 (24%) 13 (76%)	2 (15%) 11 (85%)	ns
<b>Storia di immunosoppressori</b>	10 (59%)	5 (38%)	ns
<b>Precedente terapia con steroidi</b>	15 (88%)	12 (92%)	ns
<b>Powell-Tuck <math>\pm</math> ds (range)</b>	14 $\pm$ 2 (10-17)	14 $\pm$ 2 (9-16)	ns
<b>Presenza di ulcere profonde</b>	3 (18%)	3 (23%)	ns
<b>Mayo score endoscopico</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lieve</li><li>• Moderato</li><li>• Severo</li></ul>	0 (0%) 2 (12%) 15 (88%)	0 (0%) 3 (23%) 10 (77%)	ns
<b>VES mm/h</b>	47 $\pm$ 16 (24-76)	55 $\pm$ 32 (28-129)	ns
<b>PCR mg/dl</b>	6 $\pm$ 5 (0-16)	7 $\pm$ 6 (1-20)	ns
<b>Follow-up medio <math>\pm</math> sd</b>	35 $\pm$ 19 (2-64)	28 $\pm$ 22 (6-75)	ns

Non sono state trovate differenze significative tra i due gruppi in termini di sesso, età media, abitudine al fumo, durata media di malattia, estensione di malattia, precedente uso di immunosoppressori, uso di steroidi prima dell'attacco acuto, valore medio del Powell-Tuck index, presenza di ulcere profonde all'endoscopia, valore medio del Mayo score endoscopico, valore medio di VES, valore medio di PCR e durata media del *follow-up*.

Il *follow-up* medio è stato di  $32 \pm 21$  mesi ( $35 \pm 19$  nel gruppo IFX e  $28 \pm 22$  nel gruppo CsA,  $p=0.198$ ).

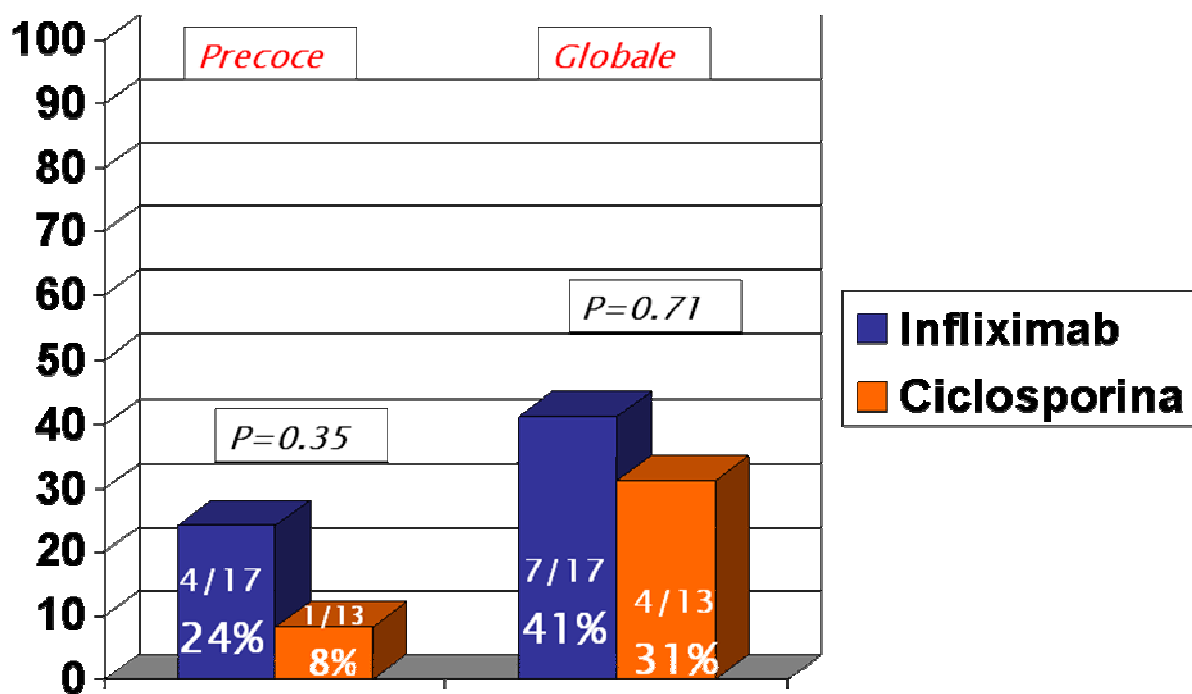
Il tasso di risposta in termini di remissione clinica (indice di Powell-Tuck  $\leq 3$ ) ad 1 mese dall'inizio della terapia di "salvataggio" era simile nei 2 gruppi: 9 pazienti del gruppo IFX (53%) e 7 pazienti del gruppo CsA (54%) ( $p=0.961$ ) (Figura 2).

**Figura 2. Tasso di remissione clinica a 1 mese dalla terapia di "salvataggio", nei due gruppi di trattamento**



Durante il *follow-up*, in totale 11 pazienti (37%) sono stati sottoposti a colectomia, 7 nel gruppo IFX (41%) e 4 nel gruppo CsA (31%) ( $p=0.708$ ) (Figura 3). Di questi, 5 pazienti (17%) sono stati sottoposti a colectomia precoce (entro 1 mese), 4 nel gruppo IFX (24%) e 1 nel gruppo CsA (8%) ( $p=0.355$ ) (Figura 3). I restanti 6 sono stati operati entro un anno dalla terapia di “salvataggio” (3 in ciascuno dei due gruppi,  $p=1.000$ ).

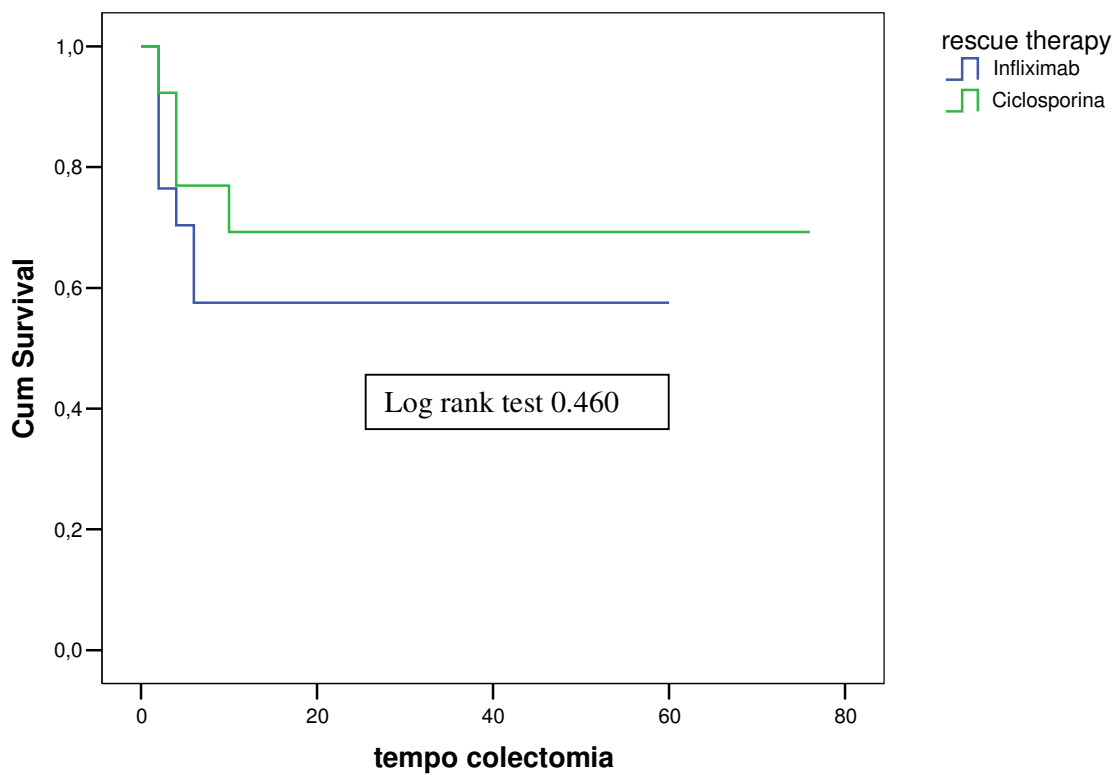
**Figura 3.** Tasso di colectomia precoce (entro 1 mese) e globale (nel corso del *follow-up*), nei due gruppi di trattamento.



Il tempo medio intercorso tra l'arruolamento e la colectomia è stato globalmente di  $2.7 \pm 2.4$  mesi ( $2 \pm 1.4$  mesi per i pazienti trattati con IFX vs  $4 \pm 3.5$  mesi per quelli trattati con CsA,  $p=0.203$ ). Nessun paziente arruolato è stato sottoposto a colectomia oltre i 9 mesi dall'arruolamento nello studio.

La figura 4 mostra la probabilità cumulativa di andare incontro a colectomia nel corso del *follow-up* nei due gruppi di pazienti trattati (log rank test=0.460).

**Figura 4. Probabilità cumulativa di colectomia nei due gruppi di trattamento.**





Considerando globalmente la popolazione in studio ed i gruppi di pazienti trattati con le due terapie di “salvataggio”, nessuna delle variabili analizzate è risultata predittiva di mancata risposta alla terapia o di un maggior rischio di colectomia.

Tutti i pazienti *responder* hanno iniziato terapia con azatioprina al dosaggio di 2 mg/kg/die a partire da 1 mese dopo l’arruolamento.

Tre pazienti *non responder* alla terapia di “salvataggio” hanno rifiutato l’intervento chirurgico. Dopo rivalutazione clinica, laboratoristica, radiologica e endoscopica, ed esclusa la necessità di ricorrere all’intervento chirurgico in urgenza è stata proposta una terapia di terza linea. Due pazienti, *non responder* alla CsA sono stati trattati con IFX. Un altro paziente, *non responder* alla terapia con IFX ha rifiutato la terapia con CsA ed è stato trattato con Methotrexate (MTX) 25 mg/settimana im per 3 mesi e poi 15 mg/settimana in mantenimento. Tutti i pazienti sottoposti alla terapia di terza scelta sono andati in remissione clinica e non sono stati operati alla fine del *follow-up*; ai fini dell’analisi statistica questi pazienti sono stati considerati come *non responder* alla terapia di seconda linea.

Nel gruppo di pazienti trattati con CsA non si sono verificati eventi avversi seri, mentre nel gruppo trattato con IFX sono stati riportati un caso di infezione sistemica da CMV e un decesso secondario a sepsi da polmonite da *Staphylococcus aureus* ( $p=0.492$ ).

Per l’analisi del costo legato alla terapia, abbiamo considerato un peso medio per paziente di circa 60 kg. Il costo medio della terapia con IFX per 3 infusioni (ciclo di induzione) è pari a 8.052,84 € (9 fiale da 100 mg in totale) versus 1.106,82 € per il trattamento con CsA orale per 3 mesi, con un risparmio netto per paziente di 6.946,02 euro.

## DISCUSSIONE

Questo è il primo studio controllato di confronto diretto tra CsA orale microemulsione ed IFX nel trattamento dei pazienti con CU severa refrattari ai corticosteroidi.

I dati non evidenziano significative differenze tra le due terapie sia per quanto riguarda l'efficacia che per quanto riguarda la sicurezza. Anche i tassi di colectomia, precoce e globale, non differiscono in maniera statisticamente significativa.

Sulla base delle evidenze provenienti dagli studi ad oggi pubblicati, le attuali linee guida nazionali e internazionali suggeriscono indifferentemente l'utilizzo di entrambi i trattamenti come terapia di "salvataggio" [33, 34].

Ad oggi sono stati pubblicati solo due piccoli studi randomizzati e controllati, inclusi in una Review della Cochrane Collaboration [35], con CsA nei pazienti con CU severa. Nel primo studio la CsA per via endovenosa al dosaggio di 4 mg/kg/die è stata confrontata con placebo in 20 pazienti con CU severa steroido-resistente, mentre nel secondo la CsA ev 4 mg/kg/die è stata confrontata con steroidi endovena in 30 pazienti con CU severa. I tassi di risposta alla CsA sono stati rispettivamente dell'82% nel primo studio e del 60% nel secondo studio [13, 14].

In uno studio randomizzato controllato di confronto tra due diversi dosaggi di CsA per via endovenosa (2 mg/kg/die vs 4 mg/kg/die) nei pazienti con CU severa non si evidenziavano differenze significative nei tassi di risposta (84% nel gruppo trattato con 4 mg/kg/die vs 85% nel gruppo trattato con 2 mg/kg/die) e nei tassi degli eventi avversi [15]. In questo studio si osservava una relazione inversamente proporzionale tra l'abitudine al fumo di sigaretta e il tasso di risposta alla *rescue therapy* (OR 0.06). Nel nostro studio nessuna delle variabili demografiche (incluso il fumo di sigaretta), cliniche, endoscopiche e laboratoristiche è risultata predittiva di risposta al trattamento o di un maggior rischio di colectomia, sia considerando l'intera popolazione che entrambi i gruppi di trattamento.

Non sono disponibili ad oggi dati provenienti da studi randomizzati e controllati sull'uso della CsA orale nei pazienti con CU severa. Le informazioni disponibili provengono solo da studi osservazionali. Nel primo studio pubblicato nel 1998 [19], tutti i 15 pazienti con CU severa steroido-refrattari trattati con CsA orale andavano in remissione nel breve termine, in confronto a 26 dei 40 pazienti (65%) trattati con CsA per via endovenosa 2 mg/kg/die ( $p=0.011$ ).

In un successivo studio osservazionale del gruppo di Oxford [20], il confronto fra la CsA per via endovenosa (4 mg/kg/die) vs CsA orale (5 mg/kg/die) evidenziava significative differenze tra i due regimi di trattamenti in favore della CsA orale per quanto riguarda la durata della remissione prima della prima riacutizzazione clinica ( $p<0.01$ ) e la sopravvivenza libera da colectomia ( $p<0.05$ ).

Nel nostro studio, il tasso globale di risposta alla CsA orale è risultato inferiore a quello riportato negli studi precedenti, attestandosi al 54%, mentre la sopravvivenza libera da colectomia è stata del 92% ad un mese e globalmente del 69%.

Per quel che invece riguarda l'IFX, il primo studio che ha confrontato l'efficacia di 3 diversi dosaggi (5 mg/kg, 10 mg/kg e 20 mg/kg) somministrati in un'unica infusione vs placebo in pazienti con CU severa refrattaria agli steroidi per via endovenosa, è stato pubblicato nel 2001 [21]. In questo studio, interrotto prematuramente dopo l'arruolamento di soli 11 pazienti, il 50% degli 8 pazienti trattati con IFX era in remissione dopo 2 settimane dalla terapia in confronto a nessuno dei 3 pazienti arruolati nel braccio placebo.

L'efficacia dell'IFX nei pazienti con CU severa steroido-resistente è stata successivamente valutata in un trial randomizzato controllato monocentrico verso placebo in cui si dimostrava che un'unica somministrazione di IFX al dosaggio di 5 mg/kg riduceva il rischio di colectomia a 3 mesi dal 67% (gruppo placebo) al 29% (gruppo IFX) [22].

In uno studio multicentrico italiano open-label sull'efficacia della terapia di "salvataggio" con IFX in pazienti con CU severa steroido-resistente, 58 degli 83 pazienti arruolati (69%) evitava la colectomia dopo un *follow-up* mediano di 23 mesi [26]. I tassi di successo erano più alti nei pazienti che avevano effettuato il ciclo di induzione rispetto a coloro che avevano ricevuto una singola

infusione (95% vs 65%). Nel nostro studio tutti i pazienti trattati con IFX hanno effettuato un ciclo completo di induzione. Il tasso di risposta precoce all'IFX è risultata del 53%, mentre la sopravvivenza libera da colectomia è stata del 76% ad un mese e globalmente del 59%.

Il primo studio retrospettivo che ha confrontato l'efficacia dell'IFX vs CsA per via endovenosa nei pazienti con CU severa steroido-refrattaria [36] paragonava due coorti (una svedese-danese di 49 pazienti trattata con una singola infusione di IFX 5 mg/kg ed una austriaca di 43 pazienti trattata con CsA 2 mg/kg per via endovenosa), dimostrando un tasso di sopravvivenza libera da colectomia a 3 mesi del 67% nella coorte trattata con IFX contro il 93% della coorte trattata con CsA ( $p=0.002$ ). A 12 mesi il tasso di sopravvivenza libera da colectomia era del 57% contro il 77%, rispettivamente ( $p=0.034$ ). L'analisi di regressione secondo il modello di Cox ha mostrato un Hazard Ratio per il rischio di colectomia di 11.2 a 3 mesi e di 3.0 a 12 mesi nei pazienti trattati con IFX rispetto ai pazienti trattati con CsA. Gli autori concludevano che il rischio di colectomia era significativamente più basso dopo terapia di "salvataggio" con CsA rispetto ad una singola infusione di IFX.

In un altro studio retrospettivo appena pubblicato [37], che ha confrontato la sopravvivenza libera da colectomia di 2 coorti storiche di pazienti trattati con CsA per via endovenosa 2 mg/kg/die ( $n=35$ , dal 1994 al dicembre 2003) vs un ciclo di induzione con IFX 5 mg/kg ( $n=30$ , dal gennaio 2004 al 2011), il tasso di colectomia a 3 mesi non era significativamente diverso nei 2 gruppi (28.5% per la CsA vs 17% per l'IFX,  $p=0.25$ ). il tasso globale di colectomia al termine del *follow-up* era significativamente più alto nei pazienti trattati con CsA (60% vs 30% di quelli trattati con IFX,  $p<0.05$ ).

Un altro studio retrospettivo, effettuato dal Royal Brisbane group (pubblicato solo in forma di abstract) [38], ha paragonato l'IFX e la CsA per via endovenosa come terapia di "salvataggio" nei pazienti con CU acuta severa, riportando risultati simili allo studio precedente. Questo studio ha analizzato 72 pazienti paragonando i tassi di colectomia precoce e a 12 mesi. Dopo la terapia di "salvataggio" il 52% (23/44) nel gruppo CsA e il 18% (5/28) nel gruppo IFX ( $p=0.003$ ) venivano

sottoposti a colectomia prima della dimissione, mentre a 12 mesi il tasso di colectomia era del 68% e del 44% rispettivamente per il gruppo CsA e per l'IFX ( $p=0.049$ ).

Ad oggi l'unico trial multicentrico randomizzato controllato in doppio cieco di confronto tra CsA per via endovenosa vs IFX in pazienti con CU severa steroido-refrattaria, è stato pubblicato solo in forma di abstract e presentato all'European Crohn's and Colitis Organization del 2011 ed al Digestive Disease Week dello stesso anno (CYSIF trial) [39, 40]. In questo studio 116 pazienti sono stati randomizzati a ricevere 2 mg/kg/die di CsA per via endovenosa, seguita dalla somministrazione della formulazione orale (alla dose di 4 mg/kg/die) per 3 mesi oppure IFX (5 mg/kg) alle settimane 0, 2 e 6. La risposta clinica precoce (al 7° giorno) ad entrambe le terapie era superiore all'80% e la remissione libera da steroidi al 98° giorno erano paragonabili nei due gruppi (circa il 60%). Non vi erano differenze significative in termini di tassi di colectomia e di eventi avversi.

Non esistono invece ad oggi dati di confronto diretto tra la CsA orale microemulsione e l'IFX.

Nel nostro studio, abbiamo confrontato in maniera prospettica e randomizzata la terapia con CsA orale microemulsione 5 mg/kg/die vs un ciclo di induzione con IFX 5 mg/kg. In accordo con i dati provenienti dallo studio CYSIF, non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi di pazienti trattati con IFX o CsA, in termini di risposta ed in termini di colectomia precoce e globale, sebbene il numero totale dei pazienti sottoposti a colectomia sia lievemente superiore nel gruppo dei pazienti trattati con IFX rispetto a quelli trattati con CsA (24% vs 8% a 1 mese e 41% vs 31% globalmente).

Tale dato concorda comunque con il dato presente in letteratura [32], secondo il quale nonostante l'introduzione di terapie di "salvataggio" come la CsA (ma il dato è paragonabile anche per l'IFX) [3131], il tasso di colectomia a breve termine nei pazienti con CU severa è rimasto stabile negli ultimi 30 anni.

Un dato interessante che emerge dal nostro studio è che dopo un *follow-up* medio di 32 mesi il tasso globale di colectomia non si modificava, dimostrando che i pazienti che non rispondevano alla

terapia andavano incontro a colectomia urgente o in elezione ma comunque non oltre 9 mesi dopo l'arruolamento nello studio; al contrario i pazienti che rispondevano ad una delle due terapie di "salvataggio" riuscivano nel tempo a mantenere la risposta senza necessità di essere sottoposti ad intervento chirurgico sino al termine del *follow-up*. Tale dato contrasta con le osservazioni provenienti da Leuven che mostravano come circa l'88% dei pazienti con una remissione indotta da CsA venivano sottoposti a colectomia al termine di un *follow-up* di 7 anni [17].

Il principale limite del nostro studio è rappresentato dal basso numero di pazienti arruolati, in parte legato alla natura monocentrica della sperimentazione, in parte legato al basso numero di pazienti osservati annualmente con CU severa resistente agli steroidi per via endovenosa, che ha comportato un lento arruolamento. L'esiguo numero di pazienti arruolati limita ulteriormente l'interpretazione dei dati se si tiene conto dei tassi molto simili di risposta clinica per le due terapie evidenziate anche negli studi precedenti. I dati precedenti della letteratura, utilizzati per il calcolo del potenziale *sample size*, infatti, mostravano la necessità di arruolare un numero molto alto di pazienti per evidenziare piccole differenze tra le due terapie.

Un altro limite è legato al fatto di essere uno studio no-profit spontaneo per cui non è stato possibile reperire formulazioni placebo per la CsA e per l'IFX in modo da poter effettuare uno studio in doppio cieco.

Alcuni autori hanno valutato i possibili fattori concomitanti influenzanti l'efficacia della CsA o dell'IFX come terapia di "salvataggio" nella CU steroideo-refrattaria, mostrando come l'azatioprina dopo il trattamento con CsA riduca significativamente il tasso di colectomia (66.7% vs 30.5%,  $p=0.0419$ ) [41], mentre, nei pazienti trattati con IFX, la concentrazione sierica di IFX, sembrerebbe strettamente correlata all'outcome finale; infatti valori non dosabili erano fortemente predittivi di colectomia (OR 9.3; 95% CI 2.9–29.9;  $P<0.001$ ) [42]. Nel nostro studio tutti i pazienti *responder* ad una delle due terapie di "salvataggio" sono stati avviati alla terapia con Azatioprina, ma la concentrazione sierica di IFX non è stata valutata.

Nella nostra casistica, dopo il fallimento della terapia di seconda linea con IFX o CsA, 3 pazienti che avevano rifiutato l'opzione chirurgica sono stati sottoposti a un trattamento di terza linea: in particolare due pazienti trattati con CsA sono stati successivamente trattati con IFX ed uno trattato con CsA è stato trattato con beneficio con MTX.

Ad oggi non c'è evidenza sull'efficacia della terapia sequenziale, con CsA o IFX, dopo il fallimento di risposta all'altro farmaco. I risultati provenienti dalla coorte del Mount Sinai Hospital suggeriscono che i pazienti che ricevevano IFX dopo CsA e viceversa avevano un aumentato rischio di eventi avversi seri e di mortalità [43,43], mentre altre evidenze suggeriscono che l'uso successivo di entrambi i farmaci sia una efficace opzione terapeutica [44, 45]. Ad ogni modo, autori esperti suggeriscono che bisognerebbe considerare con attenzione se il numero di colectomie evitate dall'uso consecutivo di CsA e IFX bilanci il rischio cumulativo di infezioni opportunistiche [7, 46]. Nel nostro studio inoltre i costi della terapia con IFX si sono dimostrati significativamente più alti paragonati a quelli della terapia di "salvataggio" con CsA, che quindi risulta essere, a parità di risposta clinica, una opzione terapeutica economicamente più vantaggiosa.

In conclusione, nella nostra esperienza, la CsA microemulsione somministrata per via orale e l'IFX non sembrano mostrare differenze significative in termini di risposta clinica e di sopravvivenza libera da colectomia dopo un attacco di CU severa refrattario al ciclo intensivo di steroidi per via endovenosa. Non sono stati identificati fattori predittivi di risposta all'uno o all'altro trattamento e non sono state dimostrate differenze significative tra i due farmaci per quanto riguarda il tasso di eventi avversi seri. Infine i dati sui costi evidenziano che la terapia con CsA orale ha un costo circa 7 volte inferiore a quella con IFX.

Sono auspicabili nel futuro studi di confronto diretto, in doppio cieco, su un numero congruo di pazienti tra la CsA per os, la CsA per via endovenosa e l'IFX per stabilire con maggiore accuratezza quale sia la strategia terapeutica più vantaggiosa per i pazienti con CU severa refrattaria agli steroidi, in termini di efficacia e sicurezza.

## BIBLIOGRAFIA

1. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2011 Nov 3;365:1713-25.
2. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, Jewell DP. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:905-10.
3. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;ii:1041-8.
4. Sandborn WJ. Treatment of severe ulcerative colitis. Practice guidelines for inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1999;74:495-501.
5. Travis SP. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2004;36:448-9.
6. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, Satsangi J. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1079-87.
7. Van Assche GV, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of acute severe ulcerative colitis. *Gut* 2011;60:130-133.
8. Van Assche GV, Vermeire S, Rutgeerts P. Treatment of severe ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:5508-11.
9. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625-9.
10. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763-86.
11. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974;1:1067-70.
12. Truelove SC, Willoughby CP, Lee EG, Kettlewell MG. Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1978;2:1086-88.
13. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Eng J Med* 1994;330:1841-5.
14. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L, Peeters M, Vermeire S, Penninckx F, Nevens F, Hiele M, Rutgeerts P. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323-9.



15. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, Arts J, D'Hoore A, Penninckx F, Rutgeerts P. et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025–1031.
16. Arts J, D'Haens G, Zeegers M, Van Assche G, Hiele M, D'Hoore A, Penninckx F, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporine in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:73-78.
17. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, Arts J, Ferrante M, Vermeire S, Rutgeerts P. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:760-65.
18. Pham CQ, Efros CB, Berardi RR. Cyclosporine for severe ulcerative colitis. *Ann Pharmacother* 2006;40:96-101.
19. Actis GC, Aimo G, Priolo G, Moscato D, Rizzetto M, Pagni R. Efficacy and efficiency of oral microemulsion cyclosporine versus intravenous and soft gelatin capsule cyclosporine in the treatment of severe steroid-refractory ulcerative colitis: an open-label trial. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4: 276-79.
20. Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:79-84.
21. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L, Targan SR, Podolsky DK. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:83–88.
22. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, Vilien M, Ström M, Danielsson A, Verbaan H, Hellström PM, Magnuson A, Curman B. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.
23. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
24. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009;137:1250-60.

25. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Blank M, Lang Y, Johanns J, Colombel JF, Present D, Sands BE. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: The ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis* 2011;18:201-11.
26. Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Cappello M, Biancone L, Orlando A, Viscido A, Annese V, Riegler G, Meucci G, Marrollo M, Sostegni R, Gasbarrini A, Peralta S, Prantera C. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:747-56.
27. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Sandborn WJ. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT Registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:621-30.
28. Herrinton LJ, Liu L, Weng X, Lewis JD, Hutfless S, Allison JE. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2146-53.
29. Willert RP, Lawrance IC. Use of infliximab in the prevention and delay of colectomy in severe steroid dependant and refractory ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:2544-9.
30. Lees CW, Heys D, Ho GT, Noble CL, Shand AG, Mowat C, Boulton-Jones R, Williams A, Church N, Satsangi J, Arnott ID. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:411-9.
31. Aratari A, Papi C, Clemente V, Moretti A, Luchetti R, Koch M, Capurso L, Caprilli R. Colectomy rate in acute severe ulcerative colitis in the infliximab era. *Dig Liver Dis* 2008;40:821-6.
32. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:103-10.
33. Orlando A, Armuzzi A, Papi C, Annese V, Ardizzone S, Biancone L, Bortoli A, Castiglione F, D'Inca R, Gionchetti P, Kohn A, Poggioli G, Rizzello F, Vecchi M, Cottone; Italian Society of Gastroenterology; Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease. The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2011;43:1-20.

34. Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, Colombel JF, D'Haens G, Ghosh S, Marteau P, Kruis W, Mortensen NJ, Penninckx F, Gassull M; for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008;2:24-62.
35. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Library* 2008, Issue 4.
36. Sjöberg M, Walch A, Meshkat M, Gustavsson A, Järnerot G, Vogelsang H, Hertervig E, Novacek G, Friis-Liby I, Blomquist L, Angelberger S, Karlen P, Grännö C, Vilien M, Ström M, Verbaan H, Hellström PM, Dejaco C, Magnuson A, Halfvarson J, Reinisch W, Tysk C. Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: A retrospective observational study. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:212-8.
37. Mocciaro F, Renna S, Orlando A, Rizzuto G, Sinagra E, Orlando E, Cottone M. Cyclosporine or infliximab as rescue therapy in severe refractory ulcerative colitis: Early and long-term data from a retrospective observational study. *J Crohns Colitis*. 2012 Jan 13. [Epub ahead of print]
38. Croft AR, Walsh A, Doecke J, Cooley R, Radford-Smith GL. Outcomes of salvage therapy for acute severe ulcerative colitis: cyclosporin versus infliximab. *Inflammatory Bowel Disease, Clinical. Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009;24:A316.
39. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, Zerbib F, Nachury M, Savoye G, Moreau J, Delchier J, Ricart E, Cosnes J, López-Sanromán A, Dewit O, Carbonnel F, Bommelaer G, Coffin B, Van Assche G, Esteve M, Faarkila M, Perez A, Mary J, Colombel J-F, Lémann M. Ciclosporin versus infliximab in acute severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: A randomized study. *J Crohns Colitis* 2011;1:A12.
40. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, Zerbib F, Nachury M, Savoye G, Moreau J, Delchier J, Ricart E, Cosnes J, López-Sanromán A, Dewit O, Carbonnel F, Bommelaer G, Coffin B, Van Assche G, Esteve M, Faarkila M, Perez A, Mary J, Colombel J-F, Lémann M. Ciclosporin versus infliximab in acute severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: A randomized study. *Gastroenterology* 2011;141:S-112.
41. Bamba S, Tsujikawa T, Inatomi O, Nakahara T, Koizumi Y, Saitoh Y, Sasaki M, Fujiyama Y, Andoh A. Factors affecting the efficacy of cyclosporin A therapy for refractory ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:494-8.

42. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut* 2010;59:49–54.
43. Maser EA, Deconda D, Lichtiger S, Ullman T, Present DH, Kornbluth A. Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1112-16.
44. Leblanc S, Allez M, Seksik P, Flourie B, Peeters H, Dupas JL, Bouguen G, Peyrin Biroulet L, Duclos B, Bourreille A, Dewit O, Bouhnik Y, Michetti PF, Chaussade S, Saussure P, Mary JY, Colombel JF, Lemann M, and the GETAID. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:771-77.
45. Mañosa M, López San Román A, Garcia-Planella E, Bastida G, Hinojosa J, Gonzalez-Lama Y, Masnou H, Domènech E. Infliximab rescue therapy after cyclosporin failure in steroid refractory ulcerative colitis. *Digestion* 2009;80:30-5.
46. Burger DC, Travis S. Colon salvage therapy for acute severe colitis: cyclosporine or infliximab? *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:358-62.